

## 神経難病研究センター 分子神経病理学部門

## テーマ: バイオマーカーを活用したアルツハイマー病診断薬

## ■ 背景

アミロイド $\beta$  ( $A\beta$ )は、アルツハイマー型認知症(AD)に見られる老人斑の主要構成たんぱく質であり、 $A\beta$ の重合・凝集が進行すると、分解・排出されずに脳内に蓄積する。蓄積した $A\beta$ は、脳細胞を死滅させることで認知症が発症すると考えられている(アミロイド仮説)。昨年、 $A\beta$ 抗体であるレカネマブ(レケンビ®)が軽度認知障害(MCI)の治療薬として承認されたが、投与対象患者の選択には脳脊髄液やPET画像によるアミロイド診断が必要である。

アミロイド診断は①診断可能な施設が限られている、②費用が高額である、③患者にとっては肉体的負担がある、などの課題がある診断法である。このためアミロイド診断を補完する簡便な診断法の開発は重要な課題であり、フロチリンなど様々な分子がMCIの診断候補として研究されており、簡便かつ安価な測定法として開発が行われている。

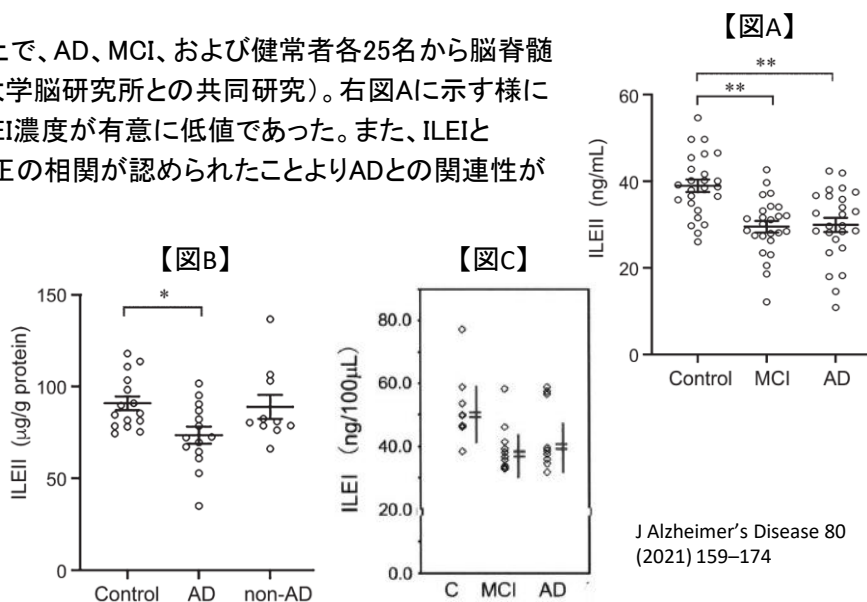
## ■ ILEI (Interleukin-like epithelial mesenchymal transition inducer)

ILEIはFAM3スーパーファミリーに属する分泌たんぱく質であり、脳神経細胞に発現が認められる。ILEIは $A\beta$ 分泌抑制作用を持つが、 $\gamma$ セクレターゼやNotchシグナルには影響を与えない。また、AD患者の脳内 $A\beta$ 蓄積量はILEI量と逆相関しており、加齢に伴うILEIの低下が $A\beta$ 産生亢進の原因となっていることを示唆している。

## ■ ILEIの有効性

ILEIのELISAによる測定系を構築した上で、AD、MCI、および健常者各25名から脳脊髄液を採取し、ILEI濃度を測定した(新潟大学脳研究所との共同研究)。右図Aに示す様にAD、MCI患者では健常者と比較して、ILEI濃度が有意に低値であった。また、ILEIと $A\beta$  42/ $A\beta$  40比、ILEIと総Tauの間には正の相関が認められたことよりADとの関連性が強く示された。

同様に脳側頭皮質中のILEI濃度を図Bに、血漿中のILEI濃度を図Cに示す。いずれの場合でもILEIは同年齢対照群に比して、ADやMCI患者では有意に低値となり、疾患バイオマーカーとして機能する可能性が示唆された。



## ■ 共同研究

我々が見出したILEIはMCIを診断する上で、バイオマーカーとして有用である。特に末梢血で診断が可能のため、PETの様な特殊な設備を必要としない。ILEIの測定法を開発し、診断薬としての用途につき特許を出願済みであり(特許第714407)、我々と協働してこのILEIの実用化に取り組んで下さる企業を求めています。

## ■ 神経難病研究センター 分子病理学部門のホームページ

[https://www.shiga-med.ac.jp/~hqmnran/index\\_1.html](https://www.shiga-med.ac.jp/~hqmnran/index_1.html)